Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg-Lahn
(Direktor: Professor Dr. R. Klapp)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Suprarenin und Sympatol auf das Leberglykogen

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Buscher
aus Hamborn / Rhld.

Marburg a. d. Lahn 1937
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 18. Dezember 1936

Referent: Dozent Dr. Baumann

Korreferent: Professor Dr. Klapp

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

1. Zweck der Untersuchungen.
2. Geschichte und Anwendungsgebiete der intravenösen Dauertropfinfusion.
3. Die Bedeutung der Leber in der Chirurgie.
4. Bedeutung und Mechanismus des Glykogenan- und -abbaues.
5. Die Abhängigkeit der Leberfunktion von ihrem Glykogengehalt.
6. Die Glykogenverteilung in der Leber.
7. Suprarenin und Sympatol als Kreislaufmittel.
8. Versuchsordnung.
   A. Methode zur quantitativen Bestimmung des Glykogens in Organen.
   B. Narkose.
   C. Operationsmethode.
9. Versuche.
10. Klinische Anwendung.
11. Schriftenverzeichnis.

Zweck der Untersuchungen.

Seit der Einführung der intravenösen Dauertropfinfusion durch Friedemann ist man bestrebt gewesen, ihre lebensrettende Wirkung durch Zusatz von Herz- und Kreislaufmitteln zu unterstützen. Lange nahm das Adrenalin (synthetisch Suprarenin) die beherrschende Stellung ein; in neuerer Zeit wurde besonders das Sympatol empfohlen. Es ist bekannt, daß Adrenalin das gesamte sympathische Nervensysem erregt, also die Herzarbeit steigert, die Gefäße — besonders die des Splanchnicusgebietes — verengert und so die gesamte zirkulierende Blutmenge vermehrt. Andererseits ist das Adrenalin der „Gegenspieler" des Insulins und greift als solcher in den intermediären Kohlehydratstoffwechsel ein, was schon die Adrenalinglykosurie beweist. Angriffspunkt ist wahrscheinlich das Leberglykogen. Die Aufgabe nachfolgender Untersuchungen ist es nun, die Wirkung des Suprarenins und Sympatols auf das Glykogen der Leber festzustellen, und zwar unter Verhältnissen, die den Anwendungsweisen beim Menschen entsprechen. (Intravenöse Daurtropfinfusion von Kochsalz- oder Kochsalztraubenzuckerlösung mit Suprarenin- oder Sympatolzusatz.) Besondere Bedeutung gewann die Frage nach den Nebenwirkungen der Kreislaufmittel auf den Stoffwechsel als das Sympatol angegeben wurde, da von ihm zur Erzielung derselben blutdrucksteigernden Wirkung die 50—200fache Konzentration notwendig ist.

Sympatol soll nach dem Schrifttum kein Ersatzpräparat sein, sondern bessere Dienste in der Kreislauftherapie tun. Die Wirkung auf die Leber ist noch nicht beschrieben worden.

Es wäre möglich, daß durch die intravenöse Daueranwendung dieser Mittel die Leber ihren Glykogenschutz völlig verliert, so daß die Beantwortung der gestellten Frage von äußerster Wichtigkeit ist, denn der Zustand des kreislaufgeschwächten Patienten hängt nicht nur von der Gewährleistung der Herzarbeit ab, sondern auch von der Funktionstüchtigkeit der Leber, die durch Glykogenreichtum gewährleistet ist. Außerdem garantiert gerade die Leber die Herzarbeit, indem sie dem Herzmuskel als erstem Verbraucher für seine Aufgabe genügend Zucker zur Verfügung stellt. Aus diesem Grunde gewinnt die Arbeit große praktische Bedeutung und übersteigt den Rahmen rein wissenschaftlicher Interessen.

Die Untersuchungen dürfen sich darum nicht auf die bloße Beobachtung des Blutzuckerspiegels oder gar nur des Harnzuckers nach Suprarenin- oder Sympatolgaben beschränken, sondern müssen den Glykogengehalt der Leber quantitativ bestimmen. Das kann nicht durch Färbemethoden (z. B. nach Best: Färbung des Glykogens mit Carmin leuchtend rot) geschehen, weil man sich so nur ein grobes, unzulängliches Bild — zumal bei ungleichlicher Dicke der Schnitte — von dem Glykogengehalt der Leber machen kann. Grundlegend, aber für die Beantwortung der gestellten Frage ungenügend, sind Versuche von Kretschmer (s. u.), Durchströmungsversuche, wie sie z. B. von Grube[1]) an der herausgeschnittenen Kaltblüterleber, von Barrenscheen[2]) an der Warmeblüterleber ausgeführt wurden und Untersuchungen von Katoh[3]) und anderen, die die Wirkung des Adrenalins an der perfundierten Krötenleber studierten. Auch häufig ausgeführte Beobachtungen über die Leberwirkung von Adrenalininjektionen geben kein Bild von der Beeinflussung des Leberglkogens, wie sie durch Dauertropfinfusion mit Adrenalinzusatz bedingt ist.

Geschichte und Anwendungsgebiete der intravenösen Dauertropfinfusion.

Wenn man die Entwicklung der intravenösen Dauertropfinfusion betrachtet, so erhält man einen guten Überblick über die Hoffnungen und Wünsche, über die Vorteile und Mängel dieses Verfahrens zur Hebung des Kreislaufes. Ich halte mich dabei an einen 1934 von Friedemann[4]) gehaltenen Vortrag: „Zwanzig Jahre i. D. Tr. I.“.

Als Vorläufer der intravenösen Dauertropfinfusion kann man die schon 1879 von Kronecker und Sander empfohlene Einspritzung von 0,9prozentiger Kochsalzlösung unter die Haut ansehen. Diese Methode der subcutanen Kochsalzzufuhr hat große Schattenseiten. Sie ist für den Kranken recht lästig, oft sogar schmerzhaft. Die Aufsaugung geschieht für manche bedrohlichen Zustände zu langsam, häufig können wünschenswert große Megen nicht untergebracht werden. So ist es nicht zu verwundern, daß die Methode allmählich immer mehr durch andere, besser erscheinende zurückgedrängt wurde, z. B. durch das Tropfklistier, das Katzenstein zuerst in die Praxis einführte. Auch goß man, wenn bei Operationen die Bauchhöhle eröffnet war, Kochsalzlösung in diese hinein, um sie vom Bauchfell aus schnell aufsaugen zu lassen. D. Soute empfahl die Einspritzung in das Cavum Retzii.

Schon die bekannten Goltz'schen Klopfversuche (1863) lassen die Bedeutung der eigentlichen intravenösen Infusion er-

kennen und erklären die zauberhafte Wirkung der großen Flüssigkeitszufuhr. Wichtig für das Verstehen der intravenösen Dauertropfinfusion sind die von Goltz zusammengefaßten Sätze, daß die Lähmung des Tonus in einem großen Gefäßgebiet aus rein mechanischen Gründen eine Herabsetzung der Leistung des Herzens zur Folge hat, und daß die ausreichende Wiederherstellung der Blutzirkulation nach großen Blutverlusten zum Teil durch den Tonus der Gefäße vollbracht wird. Diese Goltz'schen Gedanken sind die Grundlage aller weiteren Versuche, bedrohliche Schwächezustände infolge von Gefäßerschlaffung oder Ausblutung durch Auffüllung der Gefäße mit reizloser Flüssigkeit zu beheben und ferner Mittel zuzuführen, die einen günstigen Einfluß auf die Spannung der Blutgefäße ausüben.

Spätere Arbeiten erörtern die Frage, ob die Flüssigkeit in die Blutbahn direkt eingeführt werden soll oder auf dem Umwege über Unterhautfettgewebe und Mastdarm, ferner, welches die geeignetste Flüssigkeit sei, wieviel man auf einmal und während eines Tages geben dürfe und schließlich, welches die wirksamsten Mittel seien, um auf die Spannung der Blutgefäße zu wirken. V. Ott regte schon im Jahre 1893 die intravenöse Kochsalzinfusion bei großen Blutverlusten an Stelle der Bluttransfusion an. Die belebende Wirkung der Bluttransfusion bei akuter Anämie erklärt er durch nichts anderes als durch das in das Gefäßsystem eingeführte Flüssigkeitsvolumen. Außerdem suchte man nach Mitteln, die in Verbindung mit der Flüssigkeitszufuhr auf die Spannung der Gefäße günstig wirkten. An erster Stelle sind hier die Nebennierenpräparate zu nennen. Oliver und Schäfer entdeckten 1895 den wirksamen Stoff.

Eine grundlegende Arbeit aus dem Jahre 1907 über „Dauernde Blutdrucksteigerungen durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus" verdanken wir W. Kretschmer[5]). Die Ergebnisse sind kurz folgende: Die erste Versuchsreihe an Kaninchen mit diskontinuierlicher Applikation von Andrenalin ergab: 1. Mit einer bestimmten Adrenalinmenge läßt sich stets derselbe blutdruchsteigernde Effekt beliebig oft hintereinander erzeugen 2. Die Blutdrucksteigerung wächst mit der injizierten Adrenalinmenge. 3. Auch durch eine große Adrenalinmenge läßt sich eine dauernde Wirkung nicht erzielen. In einer zweiten Versuchreihe prüfte Kretschmer die Verhältnisse bei kontinuierlichem Adrenalinzufluß (Verdünnung 1 : 1000) und fand: 1. Konstante Adrenalinwirkung ist nur möglich durch konstanten Adrenalinzufluß. 2. Die blutdrucksteigernde Wirkung wächst mit der Einflußgeschwindigkeit.

Darauf fußend wurden von Heidenhain Versuche mit Suprarenin in Verbindung mit Kochsalzlösung vorgenommen. Er kommt zu dem Schluß, daß im Gegensatz zu den Infusionen von

reiner Kochsalzlösung die Wirkung bei Zusatz von Adrenalin besser sei und einige Stunden anhalte. Die Heidenhain'sche Kochsalz-Adrenalininfusion wurde zunächst von vielen Chirurgen begeistert aufgenommen. Aber während wohl jeder den verblüffenden Augenblickserfolg dieser einmaligen Zufuhr von 800 bis 1000 ccm einer 0,9prozentigen NaCl-Lösung mit 8 Tropfen Adrenalinzusatz und einer Einflußdauer von 20—30 Minuten anerkannte, vermißten die meisten eine anhaltende Zustandsbesserung. Ersatzmittel für die Kochsalzlösung, vor allem Ringer- oder Thies-Lösung änderten daran nichts. Von vielen Seiten wurde das Bedürfnis nach einer Methode, die den Blutdruck für längere Zeit hindurch hebe, empfunden. So kam Friedemann auf den „Tropfeneinlauf in die Vene", die intravenöse Dauertropfinfusion. Die Heidenhain'sche intravenöse Kochsalzinfusion mit Adrenalinzusatz hat dadurch eine ganz wesentliche Besserung erfahren. Die Wahl der Grundmittel wird verschieden beurteilt. Viele verließen die alte Kochsalzlösung, wahrscheinlich weil sich in ihr das Adrenalin schnell zersetzt, was man allerdings durch Zusatz weniger Tropfen Säure verhindern kann. (Alkali zerstört das Adrenalin.) Ein großer Fortschritt war die Einführung der Zuckerlösung. Zunächst handelte es sich nur um Zusatz von Zukker zu einer Salzlösung. Später empfahl Kausch die intravenöse Zuckerzufuhr zu Ernährungszwecken.

Für den Chirurgen ist die Anwendung der intravenösen Dauertropfinfusion von Interesse bei Austrocknung der Gewebe durch verschiedenste Ursachen, beim Ileus, zur Vorbereitung zu eingreifenden Operationen und besonders zur Nachbehandlung nach Operationen. Bei dieser wird sie außer bei Herz- und Gefäßschwäche und eintretendem Kräfteverfall auch beispielsweise nach Magenresektionen, und zwar planmäßig etwa 4 Tage lang angelegt. So bewahrt man den Patienten vor dem quälenden Durstgefühl, verabreicht ihm die zur Ausscheidung von Stoffwechselschlacken durch die Nieren notwendige Flüssigkeitsmenge und führt ihm bei Kochsalz-Traubenzuckerinfusion eine Anzahl Calorien zu. Außerdem kann die Leber ihre unter Umständen ausgeschütteten Glykogendepots füllen und so die ihr mannigfach zukommenden Funktionen besser ausüben. Bei Avertinnarkose wirkt die Traubenzuckerzufuhr nicht nur wie sonst anregend, sondern trägt auch, besonders bei Glykogenverarmung der Leber, zur Entgiftung des Avertins bei.

Zum Verständnis und zur Würdigung der in dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungen über die Wirkung von Kreislaufmitteln auf das Leberglykogen, müssen noch einige Betrachtungen über die Bedeutung der Leber in der Chirurgie, über den Mechanismus des Glykogenan- und -abbaues und über die Abhängigkeit der Leberfunktion von ihrem Glykogengehalt eingfügt werden.

Die Bedeutung der Leber in der Chirurgie.

Über dieses Thema hat C. Henschen[6]) auf der 56. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1932 einen Vortrag gehalten, aus dem deutlich hervorgeht, daß die Funktionstüchtigkeit der Leber für die chirurgischen Erkrankungen von großer Bedeutung ist. Es soll hier ein kurzer Teilauszug wiedergegeben werden, weil er die Notwendigkeit einer genauen Untersuchung des mir gestellten Themas klarlegt.

Henschen schickte an 400 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie einen Fragebogen über postoperative Leberschäden. Ich gebe nur die Antwort Rost's (Mannheim) wieder. Er scheibt: „Es ist nicht unwahrscheinlich, daß manch ein Fall von „Versagen" des ganzen Organismus, den wir bisher unter die Herztodesfälle rechneten, besser als Lebertodesfall aufzufassen ist". „Das schwerste", sagt Henschen, „zum Glück sehr seltene Sturmzeichen des operativen Organzerfalls ist die klinisch nur selten verkennbare akute gelbe Leberatrophie. Die Cloroform-Aera der Chirurgie lieferte dazu eine schwarze Liste. Optisches Signal einer augenblicklichen Leberschädigung ist der oft zu sehende, meist aber flüchtige postoperative Ikterus. Er kann erstes Warnungszeichen einer kommenden Leberdystrophie oder einer schnell sich ausbildenden Cirrhose sein. Die operative Leberschädigung addiert sich aus mechanischen, thermischen, psychischen, exothermischen, autotoxischen und bakteriellen Einwirkungen sowie Entwässerungs- und Demineralisationsschäden. Das schwerste Lebergift unter den Narkoticis bleibt das Chloroform. Der „Lebereffekt" des Chloroforms besteht in Raubabbau des Leberglykogens, Hyperglykaemie, Erhöhung des Blut-Rest-N., der Viscosität, der Globuline und des Cholesterins des Blutes. Gleich lebergefährlich sind die chloroformhaltigen Mischnarkosen. Auch die Äthernarkose, die schon beim Gesunden eine geringe Schädigung hervorruft, führt bei chronischer Gallenaffektion, beim alkoholischen, diabetischen und karzinomatösen Leberschwächling, bei chronischen Eiterungen und Choledochusverschluß durch Schadensummation über die ganze mögliche Schädigungsskala bis zum Coma hepaticum. Selbst die „unschuldigen" Lokalanästhesien können — sogar bei leberfernen Eingriffen (Bruchoperationen) — die Leberkatastrophe nicht verhüten, wenn nicht nur die Entgiftungstore erster Ordnung, Nieren und Lungen, abgeriegelt sind, sondern wenn unter dem Einflusse der aus dem Operationsfeld kommenden Zerfallsstoffe die synchole Entgiftungsleistung der Leber versagt (Hypo- oder Acholie) und damit auch die letzte Notpforte verschlossen wird.

Nach einer Operation verhält sich der Blutzuckerspiegel folgendermaßen: Einer kurzen hyperglykaemischen Phase der Opera-

tionsreaktion folgt eine solche der Hypoglykaemie infolge des Glykogenverlustes der Leber." — Eine derartige Hypoglykaemie kann bei schwerer vorhandener Leberschädigung schon wenige Stunden nach der Operation auftreten und zu akutem hypoglykaemischem Coma führen, das ebenso schnell durch intravenöse Traubenzuckerzufuhr behoben werden kann. (Baumann[6]a) — Außerdem ist „der Zucker als Hauptnähr- und Betriebsstoff des Herzens ausschlaggebend für die Chemomechanik seiner Muskelmaschinerie: das Glykogen ist dabei sein Reserve- oder Konreservenährstoff, durch eine doppelte reversible Aktion anaerobiotischer und aerobiotoscher Art besteht eine beständige wechselseitige Umbildung des einen in den anderen. Da das Herz als zuckerbedürftiges Organ als erstes den von der Leber ausgeschütteten Zucker abfangen kann, ist bei normaler Leberfunktion für seinen Bedarf gesorgt. Niedersinkende Leberfunktion entzieht dem Herzen diese Hauptquelle seiner Kraft.

Man vergesse nicht, daß der Operation vorausgehende oder ihr nachfolgende Medikamentzufuhr zu funktioneller Erschöpfung der Leber und zu Organzerfall führen kann. Im allgemeinen Hauptnenner des postnarkotischen Leberschadens sitzt als Hauptfaktor die Störung des Kohlehydrathaushaltes. Der postoperative Lebertod ist" — abgesehen von den seltenen Fällen von Schädigung durch Zufallsligatur des rechten Astes der Arteria hepatica und den häufigeren Fällen von starker mechanischer und thermischer Schädigung bei der Operation — „meist ein chemischer Tod (autotoxische Wundgifte usw.), ein Infektions- oder ein Kreislauftod (abwegige Leberzirkulation) oder er ist bedingt durch eine plötzliche Funktionsstarre des Organs."

In diesem Zusammenhang ist das Verhalten des Leberglykogens bei Darmverschlüssen von Interesse. Über dieses Thema hat Mathioli[7]) folgende Versuche angestellt:

Zur Klärung der von mehreren Seiten neben anderen Veränderungen des Blutchemismus bei Darmstenosen festgestellten Hyperglykaemie wurde das Verhalten des Leberglykogens bei experimentellen Darmstenosen untersucht, und zwar gleich in der Absicht, auf diese Weise vielleicht einen Einblick in die prognostischen Unterschiede für die Darmstenose je nach ihrem Sitz zu gewinnen. Die Untersuchungen geschahen derart, daß bei drei Gruppen von je vier Kaninchen das Leberglykogen nach dreitägiger Dauer verschieden hoch angelegter Stenosen nach Tötung der Tiere bestimmt und mit dem von Normaltieren verglichen wurde, welche ebenso wie die Versuchstiere während der letzten drei Tage durch subkutane Infusion von täglich 250 ccm einer 5prozentigen Traubenzuckerlösung pro Körperkilo ernährt worden waren. Es ergab sich unter diesen Bedingungen bei den Tieren mit Darmstenosen

durchgehend ein deutlich niedrigerer Glykogengehalt der Leber als bei den Vergleichstieren, der beispielsweise bei den Versuchstieren im Mittel nur 1,67 g betrug gegenüber 4,33 g bei den Vergleichskaninchen. Dagegen fand sich kein erkennbarer Einfluß des Sitzes der angelegten Darmstenose auf das Ausmaß der Leberglykogenverarmung.

Mathiolis Versuche ergeben, daß die Leber beim Ileus stark geschädigt ist und selbst bei reiner Traubenzuckerinfusion nur geringen Glykogengehalt zeigt. Da der Zustand des Patienten wesentlich von der durch Glykogenreichtum gewährleisteten Funktionstüchtigkeit der Leber mit abhängt, muß die Therapie dieses Moment berücksichtigen und darf nach Möglichkeit nicht den Leberglykogengehalt (durch Herz- und Kreislaufmittel!) noch weiter herabsetzen.

Bedeutung und Mechanismus des Glykogenan- und -abbaues.

Das Glykogen entsteht im tierischen Körper auf synthetischem Wege, und zwar in erster Linie aus den Kohlehydraten der Nahrung, die nach ihrer Resorption, umgewandelt in Monosaccharide, auf der Bahn der Vena portae der Leber zugeführt werden [8]).

Die Hauptaufgabe des Zuckerstoffwechsels ist es, diesen Energiestoff jedem Gewebe und jeder Zelle im gegebenen Moment zur Verfügung zu stellen. Während beim Embryo wie bei den niederen Lebewesen die glykogenetische Funktion eine Eigenschaft eines jeden Gewebes ist, wird im postuterinen Leben die Leber zwar nicht zum einzigen, aber doch zum wesentlichen glykogenetischen Organ. Die Aufgabe, welche die Leber als Treuhänder des Zuckerstoffwechsels versieht, weist ihr eine führende oder bestimmende Rolle bei der Entstehung der Glykosurie zu. Diese ihre Rolle ist nach dem heutigen Stande der Kenntnisse schwer genau zu umschreiben. Wer in jeder Glykosurie entweder nur einen mangelhaften Abfang des Nahrungszuckers durch die Leber oder den Ausdruck eines krankhaft übersteigerten Glykogenabbaues sieht, wird jede Glykosurie als funktionelle Störung der Leber deuten müssen. Die eigentlichen sog. hepatischen Glykosurien sind solche einer gesteigerten Lebertätigkeit oder einer partiellen Leberinsuffizienz als Ausdruck einer Teilschädigung der Leberzellfunktion. Das Glykogen wird ungenügend aufgebaut und ungenügend gespeichert. Aus den zahlreichen Versuchen über die Beeinflussung der Glykogenvorräte der Leber und des Blutzuckerspiegels, über den Zusammenhang dieser Vorgänge mit den Nebennieren geht als sichere Tatsache das eine hervor, daß das Nerven-

system über die Leber- und Pankreaskabel direkt oder indirekt durch gesteigerte Adrenalinausschüttung eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Leberglykosurie spielt (Henschen[6]).

Zur Veranschaulichung dieses Mechanismus seien einige interessante, dem umfangreichen Schrifttum entnommene Versuche wiedergegeben:

Wurden 24 Stunden hungernde Ratten mit 0,02 mg Adrenalin pro 100 g subkutan injiziert und 3 Stunden nach dieser Injektion getötet, so fanden Cori and Cori[10]) das Leberglykogen durchschnittlich um 36 mg höher pro 100 g Tier, das gesamte restliche Körperglykogen um 57 mg durchschnittlich vermindert. Unter Ablehnung einer gleichzeitigen Glykogenbildung aus Eiweiß oder Fett in der Leber und Glykogenverbrauch im Muskel wird angenommen, daß das Muskelglykogen in Form von Milchsäure durch das Blut nach der Leber transportiert und aus dieser Milchsäure Glykogen neugebildet wird. Zur Stützung dieser Annahme dient der Befund von Lohmann, daß das Muskelglykogen leicht in Milchsäure, eingegebene Milchsäure leicht in Glykogen übergeführt wird und daß im Blut nach Adrenalin vermehrt Milchsäure auftritt. Das Muskelglykogen wird demnach unter der Wirkung des Adrenalins indirekt eine Quelle von Blutzucker, auf dem Wege über Milchsäure und Leberglykogen.

Nach den gleichen Autoren[11]) bewirkt Adrenalin bei Kaninchen dieselben Stoffwechselveränderungen wie bei der Ratte, doch mit langsamerem Ablauf. Adrenalin bewirkt einerseits Überführung von Muskelglykogen in Milchsäure und sekundär in Leberglykogen, andererseits Mobiliserung des Leberglykogens. Der beobachtete Endeffekt hängt von dem quantitativen Verhältnis beider Vorgänge ab. Das Leberglykogen ist die einzige Quelle des erhöhten Blutzuckers. Ausgewachsene Ratten, in gutem Ernährungszustand, wurden nach 24stündigem Hungern mit 0,6 g Glykose durch Sonde gefüttert. 4 Stunden nach dieser Fütterung wurden 0,02 mg Adrenalin pro 100 g Tier subkutan gespritzt. Die Tiere wurden serienweise am Ende von bestimmten Intervallen durch Decapitation getötet. Unter Anstieg des Blutzuckers sank das Leberglykogen bis zum Ablauf der ersten 15 Minuten, erreichte indessen am Ende der ersten Stunde nach der Injektion normale Werte, um darauf bis zum Ende der dritten Stunde auf beträchtlich übernormale Werte anzusteigen. Die Blutmilchsäure stieg von Anfang an, sank aber in der dritten Stunde auf erheblich unternormale Werte, zeitlich mit dem Maximum des Leberglykogens parallel. Der Befund stimmt mit der Annahme der Bildung des Leberglykogens aus der im Muskel entstandenen Blutmilchsäure überein. Insulin hielt die Ausschüttung des Leberglykogens nach Adrenalin auf. In den weiteren Stunden überwog die Insulinwirkung

mit Rückgang von Blutzucker und Leberglykogen. Die Blutmilchsäure blieb dabei ziemlich unbeeinflußt. Der Glykogenumsatz unter der Adrenalinwirkung war sehr beträchtlich, es berechnete sich für die erste Viertelstunde eine Mobilisierung in Höhe von 116 mg pro 100 g Tiergewicht und pro Stunde, am Ende der ersten Stunde dagegen eine Synthese von 145 mg pro 100 g Tiergewicht und pro Stunde.

Nach Nitzescu[12]) bewirkte Adrenalin eine besonders große Steigerung der Milchsäure im Schenkelvenenblut, dagegen eine Verstärkung der Milchsäureretention in der Leber. (Injektion von Adrenalin in eine Vene an Hunden in Amytal-Narkose).

Bodo, Benaglia und Friedmann[13]) injizierten hungernden bezw. gut gefütterten Hunden intramuskulär 0,15 bis 0,30 mg Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht. Das Muskelglykogen nahm unter der Einwirkung des Adrenalins sowohl bei den Hungertieren wie bei den gefütterten Hunden ab unter gleichzeitiger Zunahme der Blutmilchsäure. Der Leberglykogengehalt nahm nach Adrenalinbehandlung bei den hungernden zu, bei den gefütterten hingegen deutlich ab.

Pi-Suner Bayo[14]) lieferte den Beweis der Glykogensynthese aus Milchsäure in der Leber in vitro. In besonders konstruierten Röhrchen wurde frisch gewonnene Rattenleber in Ringerlösung mit und ohne Laktatzusatz 5 Stunden lang unter Sauerstoffstrom gehalten und dann durch Bestimmung des Glykogens nach Pflüger die aus der Milchsäure gebildete Glykogenmenge bestimmt. In allen Versuchen fand sich eine deutliche Zunahme des Glykogens.

Diese Angaben des Schrifttums, die sich beliebig erweitern lassen, geben keine rechte Möglichkeit, auch nur eine einigermaßen rechte Vorstellung von der Wirkung intravenöser Dauertropfinfusion des Suprarenins auf das Leberglykogen zu erhalten.

Die Abhängigkeit der Leberfunktion von ihrem Glykogengehalt.

Über die Bedeutung des Glykogengehaltes für die Funktionstüchtigkeit der Leber besteht im Schrifttum weitgehende Übereinstimmung. Im allgemeinen sieht man die Füllung der Leberdepots — die nach Forsgrens[14a]) neueren Untersuchungen physiologischerweise besonders nachts statthat — als ein Zeichen der gut arbeitenden Leber an.

Schilddrüsenverfütterung und Thyroxingaben bewirken einen Raubabbau des Leberglykogens[53]), der viel schneller vor sich geht als im Hunger. Durchweg scheint Traubenzucker-Insulin-Zufuhr

zu einer Glykogenspeicherung zu führen. Nachstehend sind die hauptsächlichsten Leberfunktionsproben bei glykogenreicher und -armer Leber wiedergegeben. Aus allen Versuchen geht hervor, daß erstere in jeder Hinsicht besser arbeitet.

Grundlegende Arbeiten stammen von Ikushima[16]). Er fand, daß die Glykosetoleranz des Kaninchens bei Vermehrung des Leberglykogens durch irgendeine Zuckerart gesteigert wurde.

Durch Galactose und Lactose, welche das Leberglykogen nicht vermehren, wird die Glykosetoleranz nicht vergrößert, aber häufig vermindert.

Bei Verminderung des Leberglykogens (Hunger, Adrenalin, Strychnin, Phlorrhizin, Unterbindung des Ductus pancreaticus) nimmt die Lävulosetoleranz bei Kaninchen ab.

In einer anderen Versuchsreihe[17]) wurde an Kaninchen der Einfluß des Glykogengehaltes der Leber auf die Ausscheidung von intravenös eingespritztem Azorubin S untersucht. Waren die Tiere durch Strychnin- oder Phlorrhizinvergiftung glykogenarm gemacht worden, so begann die Farbstoffausscheidung in der Galle später und die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Azorubins war herabgesetzt. War die Glykogenverarmung durch Hungern bewirkt worden, so blieb Beginn und Gesamtmenge der Ausscheidung gleich, nur die Dauer derselben war verlängert. Ähnliches wurde auch nach Adrenalininjektion oder nach Unterbindung des Ductus pancreatic. beobachtet. War der Glykogengehalt durch Verfütterung von Monosacchariden oder von Disacchariden in wechselndem Ausmaße vermehrt, so war bei Verwendung von Glykose, Fruktose, Maltose und Rohrzucker der Beginn der Ausscheidung verkürzt. Galactose und Lactose verursachten weder eine Glykogenvermehrung noch eine Beschleunigung der Ausscheidung.

Damit übereinstimmend sind die Angaben von Ishimori[18]), wonach durch intravinöse Infusion von Glykose und Fruktose beim Kaninchen Glykogenansatz in der Leber erzielt wird, von Galactose, Lactose und Saccharose nicht.

Auch Hayashi und Toshio[19]) ermittelten in Versuchen an männlichen Kaninchen, daß im allgemeinen mit steigendem Glykogengehalt der Leber die Fähigkeit dieses Organs, intravenös zugeführten Farbstoff (Azorubin S) auszuscheiden, zunimmt, während bei herabgesetztem oder fehlendem Glykogengehalt und vermehrtem Fettgehalt der Leber die Farbstoffausscheidung nachläßt.

Die Abhängigkeit der Bilirubinausscheidung der Leber von ihrem Glykogengehalt wurde beim Menschen von Gaßmann[20]) geprüft. (Bilirubinbelastung nach v. Bergmann-Eilbott)

Pribams[15]) alleinstehende Meinung geht dahin, daß durch Glykogenausschwemmung (Schilddrüsenpräparate bezw. Thyroxin) die Entgiftungsfunktion der Leber günstig beeinflußt wird.

Zuckerzufuhr d. h. Glykogenanreicherung begünstigte, Zuckerentzug verschlechterte hingegen die Bilirubinausscheidung.

Von klinischer Bedeutung sind die Versuche Fr. Bernhards[21]), der „den Einfluß des Choledochusverschlusses auf das Leberglykogen und seine Bedeutung für die Entstehung und Behandlung der Lebererkrankung bei dem Vorliegen einer Gallenstauung" studierte und damit die Versuche von Varelas[22]) u. a. bestätigte. Der Verfasser teilt Untersuchungen mit, die er zur Prüfung der Meinung, daß Glykogenarmut für die Leberzelle eine Krankheitsbereitschaft, Glykogenreichtum aber einen Schutz gegen Krankheit darstelle, unternommen hat. An Tieren wurde festgestellt, daß nach Choledochusunterbindung eine hochgradige Verarmung der Leber an Glykogen auftrete. Eine Erklärung hierfür sieht er darin, daß zunächst die Nahrungskohlehydrate in verstärktem Maße verbraucht würden, ferner darin, daß die aufgestaute Galle duch Aktivierung der Leberdiastase zu einem vermehrten Glykogenabbau führe. In solchen Lebern trat z. B. besonders leicht nach Chloroform-Narkose zentrale Läppchennekrose auf, aber der sichere Beweis dieser Leberveränderung gelang schlecht, weil die Tiere mit Gallenstauung die Narkose schlecht vertrugen. Bei einer anderen Versuchsanordnung wurde beobachtet, daß bei Kaninchen und Hunden, denen nach der Choledochusunterbindung zur Beschleunigung der Glykogenverarmung nur Wasser und Phlorrhizinspritzen gegeben wurden, eine tagelange Apathie und dann glykoprive Krämpfe (!) auftraten, während bei alleinigen Phlorrhizingaben die Tiere länger lebten und dann an toxischen Symptomen zugrunde gingen. Bei parenteraler Traubenzuckerzufuhr lebten Kaninchen mit Choledochusunterbindung doppelt so lange, da die Leber auch bei Gallenstauung die Fähigkeit, Glykogen zu speichern, behielt. Nekrotische Herde der Leber wurden bei den mit Traubenzucker behandelten Tieren viel seltener gefunden. Daß nicht die Flüssigkeitszufuhr schlechthin, sondern der Traubenzucker die lebensverlängernde Wirkung hat, wurde an Ratten gezeigt und in vergleichenden Untersuchungen festgestellt, daß bei gleichbleibender Kost mit Traubenzuckerinjektion die Tiere nach der Unterbindung länger lebten als ohne oder mit Kochsalzinjektionen. Wurden Ratten in der Vorperiode nur mit Wasser oder Eiweißkost gefüttert, so entwickelten sich nach der Choledochusunterbindung Zustände (Adynamie, Haemoglobinurie), die man ohne diese Vorbereitung nicht beobachtete. Ferner entstanden reichlich nekrotische Herde in der Leber. Nach diesen Untersuchungen ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Glykogenarmut der Leber und schweren Leberschäden bei Gallenstauung nicht zu bezweifeln.

Die Leberfunktion wird also immer gesteigert, wenn das Glykogen zunimmt. Auch C. Hen-

schen ist der Ansicht, daß Glykogenreichtum der beste Leberschutz ist, nicht direkt, sondern durch Schaffung der bestmöglichen Funktionslage!

Die Glykogenverteilung in der Leber.

In den Leberzellen lagert sich das Glykogen wahrscheinlich als Schollen den Altmann'schen Granula an, oder es durchtränkt in gelöster Form die Zellen und wird dann beim Einlegen in Alkohol in Form von Körnern, bezw. Tropfen gefällt [23]).

Der Frage, ob der Glykogengehalt der einzelnen Leberlappen gleich ist, sind viele Untersucher nachgegangen. In älteren Untersuchungen, von Luchsinger [24]) und Wittich [25]), wurden zum Teil sehr große Unterschiede ermittelt, nach Seegen und Kratschmer [26]) deswegen, weil Glykogenolyse eingetreten sei. Arbeiten aus den Jahren 1910/11 stammen von Grube [27]) (Durchströmung) und Macleod und Pearce [28]): Sie fanden Differenzen von 1—6 Prozent. In der Folgezeit wurden die Leberlappen von Kaninchen auf ihren verschiedenen Glykogengehalt hin von Cori [29]) untersucht: Die Differenz betrug 1—3 Prozent. Eine neuere Arbeit stammt von Scheiff [30]).

Er hat an Hunden, Kaninchen und Schildkröten das Problem der gesamten chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Leberlappen aufgegriffen und hat den Wassergehalt, die Glykogen-Fett-Gesamtstickstoffmenge und den Reststickstoff der einzelnen Leberlappen bestimmt. Eine Tabelle über den unterschiedlichen Glykogengehalt des rechten und linken Lappens von Kaninchenleber sei hier wiedergegeben:

Versuch	Leberlappen	Glykogengehalt in %
1.	rechter	1,977
	linker	2,095
	Differenz	5,7%
2.	rechter	1,078
	linker	1,146
	Differenz	6,0%
3.	rechter	2,804
	linker	2,810
	Differenz	0,5%
4.	rechter vorderer	0,815
	linker vorderer	0,547
	rechter hinterer	0,896
	linker hinterer	0,975
	Lobus Spigeli	0,607
	größte Differenz	37,8%

Den Grund für die Differenz des Glykogengehaltes der einzelne Lappen sieht Scheiff nicht nur in verschiedenem Gehalt an Bindegewebe und Gefäßen, sondern auch bedingt durch verschiedene Blutversorgung der Lappen. Die Vena portae führt das Blut aus Magen, Pankreas, Milz, Colon descendenz dem linken Leberlappen, aus Colon ascendenz und Dünndarm dem rechten Leberlappen zu [6]).

Die von Scheiff ermittelten Differenzen liegen jedoch durchaus in der Fehlerbreite des Versuchs. (Mit Ausnahme der größten Differenz von 37 Prozent, die aber durch methodische Fehler bedingt sein kann.) Man kann sich deswegen der Ansicht von Evans [9]) und anderen anschließen, daß der Glykogengehalt verschiedener Leberlappen gleich ist und Schlüsse auf das ganze Organ gestattet.

Suprarenin und Sympatol als Kreislaufmittel.

Adrenalin (synthetisch: Suprarenin) ist ein vom Nebennierenmark in das Blut abgesonderter physiologisch wirksamer Körper. Er wurde von Takamine zuerst rein dargestellt. Nach Friedmann [49]) hat er die Konstitution eines o-Dioxyphenyläthanolmethylamins.

Die wässrige Lösung des Adrenalins ist sehr empfindlich gegen Alkalien, ebenso gegen Luft und Licht, beim Stehen an der Luft färbt es sich durch Oxydation mit dem Luftsauerstoff rot, später braun. Unter der geschützten Handelsbezeichnung [32]) „Suprarenin" kommen zwei Marken in den Handel: 1. der aus Nebennieren von Tieren gewonnene, gefäßverengernde Bestandteil, 2. dieselbe wirksame Substanz, jedoch synthetisch dargestellt. Nach dem Deutschen Arznei-Buch ist sowohl die aus den Nebennieren als auch die synthetisch hergestellte Substanz offizinell, nachdem eingehende pharmakologische und klinische Prüfungen gezeigt haben, daß synthetisches Suprarenin nicht nur chemisch und physikalisch, sondern auch in seiner therapeutischen Wirkung mit den besten seither aus Organen gewonnenen Präparaten vollkommen identisch ist. Beide Formen sind optisch gleich aktiv (linksdrehend) und zeigen im ultravioletten Absorptionsspektrum das gleiche Verhalten. Besonders wertvoll ist es, daß synthetisches Suprarenin infolge seiner unbedingten Reinheit eine sehr große Haltbarkeit besitzt und in zuverlässiger Weise eine konstante Wirkung verbürgt. Deswegen wird dem „Suprarenium syntheticum" der Vorzug gegeben.

Das Adrenalin [33]) wirkt auf das gesamte sympathische Nervensystem, und zwar in dem Sinne, als ob die sympathischen Fasern gereizt würden. Bewirkt die Reizung der Fasern Anregung eines

Vorganges, so hat auch Adrenalin diese Wirkung; hat dagegen die Reizung der sympathischen Fasern eine Hemmung zur Folge, so wirkt auch Adrenalin hemmend. Abweichend verhalten sich nur die Schweißdrüsen, die vom Sympathikus mit sekretorischen Nerven versehen, gleichwohl durch Adrenalin nicht erregt werden.

Die Wirkung des Adrenalins hält, weil es im Körper schnell zerstört wird, nur kurz an. Zur Hervorbringung der blutdrucksteigernden Wirkung genügen bereits außerordentlich kleine Mengen. Beim Kaninchen liegt der blutdruckerhöhende Schwellenwert bei 0,0005 mg Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht und Minute; 0,001 mg/kg/min. erhöht den Blutdruck um 10 mm Hg (Trendelenburg[57]). Nach Cori and Cori[59]) liegt der Schwellenwert für die Blutdrucksteigerung beim Kaninchen bei 0,0006 mg Adr./kg/min, der Schwellenwert für die Blutzuckererhöhung bei 0,000 05 mg/kg/min. Die glykaemische Wirkung des Adrenalins tritt beim Kaninchen also schon bei einer Dosis ein, die $^1/_{12}$ des Blutdruckschwellenwertes beträgt.

Für den Menschen geben Cori and Cori den blutdrucksteigernden Schwellenwert bei 0,000 05 mg Adr./kg/min. und den blutzuckersteigernden Schwellenwert bei 0,000 025 mg/kg/min. an. F. Weinberg[58]) beobachtete in einem Fall, bei dem er 0,000 05 mg Adr./kg/min. in die Vene einfließen ließ sogar Senkung des Blutdruckes. Er nimmt den Schwellenwert für konstante Blutdrucksteigerung daher ungefähr bei 0,000 1 mg/kg/min. an. Das Gefäßsystem des Menschen besitzt eine höhere Adrenalinempfindlichkeit als das des Kaninchens. Weinberg schlägt als Dosierung des Adrenalins für intrav. Dauertropfinfusion 0,006 bis 0,012 mg/min. vor, also etwa 0,1—0,2 mg innerhalb einer Viertelstunde, das macht während 24 Stunden 10—20 Ampullen der Stammlösung. Die so zugeführte Adrenalinmenge erreicht nach den angegebenen Zahlen bei einem 70—80 kg schweren Menschen gerade den blutdrucksteigernden Schwellenwert. Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels tritt beim Menschen schon bei Adrenalindosen ein, welche die Hälfte unter dem blutdrucksteigernden Schwellenwert liegen, sodaß die Glykogenverarmung der Leber schon sehr frühzeitig auftritt. Nach Trendelenburg wird für den Menschen etwa 0,5—1 mg Adrenalin innerhalb einer Viertelstunde — also eine fünffach höhere Dosierung als wie Weinberg vorschlägt — angenommen. (Offenbar als einmalige Dosis beim Kollaps gedacht.)

In neuerer Zeit ist als Kreislaufmittel das Sympatol[87]) empfohlen worden. Sympatol ist das neutrale weinsaure Salz von Methylaminoäthylcarbinol.

Sympatol unterscheidet sich vom Adrenalin durch das Fehlen der phenolischen Hydroxylgruppe in der m-Stellung des Benzol-

kerns. Die Base und ihre Salze sind licht- und luftbeständig und nicht hygroskopisch. Von grundsätzlicher Bedeutung — vor allem im Vergleich mit Adrenalin — ist die Kochbeständigkeit des Sympatols und die größere Widerstandsfähigkeit gegenüber der Einwirkung des Luftsauerstoffes. Die Lösungen können, vorausgesetzt, daß sie nicht alkalisch sind, ohne besondere Vorsichtsmaßregeln sterilisiert werden.

Das Sympatol gehört zu den sympathicotropen Stoffen. Die meisten Wirkungen des Sympatols an den isolierten Organen, teilweise auch die Reaktionsäußerungen am intakten Tier, sind die gleichen, die man bei Applikation von Andrenalin zu sehen gewohnt ist. Es bestehen nach dem Schrifttum jedoch einige Unterschiede quantitativer und qualitativer Art. Sympatol soll 50—200 mal schwächer sein als Adrenalin, die Wirkung aber länger anhalten[38]), bei gleicher Blutdruckerhöhung soll durch Sympatol keine Erhöhung des Vorhofdruckes erfolgen und so die Herzarbeit besser gewährleistet sein als durch Adrenalin (Trendelenburg[39]). Glykosurie soll auf Sympatol nach Lasch[36]) gering sein, Rhythmus- und Reizleitungsstörungen nach Hochrein und Keller[40]) nur bei sehr hohen Dosen vorkommen.

Durch die sympathikotrope Wirkung des Sympatols sind die Anwendungsgebiete gleich mannigfach wie die des Adrenalins. Im Rahmen dieser Arbeit interessiert die Anwendung als Herz- und Kreislaufmittel vor, während und nach Operation als Zusatz zu intravenösen Dauertropfinfusionen.

Die Dosierung des Sympatols schwankt in großen Breiten. Zur lokalen Anwendung auf den Schleimhäuten ist die 3—5prozentige Lösung empfohlen worden. Peroral sollen 0,05—0, 1 bis 0,2 g pro dosi in Tabletten wirksam sein. Subkutan und intramuskulär werden je nach Lage des Falles 1—2 Ampullen zu 0,06 g gespritzt. Intravenös soll 1 Ampulle fast immer ausreichend sein. Bei intravenöser Dauertropfinfusion wird als Dosierung 0,36 bis 0,48 g auf 1000 ccm (Morsbach) oder 1,0 g auf 1000 ccm = 16—17 der üblichen Ampullen mit 0,06 g Sympatol auf 1000 ccm (Rühl) angegeben. Klotz und Straaten[31]) verabreichten sogar 2,5 g auf 1000 ccm = 42 Ampullen auf 1000 ccm! Gewöhnlich wird Kochsalz- oder Kochsalztraubenzuckerlösung als Infusionsflüssigkeit verwendet; Einflußgeschwindigkeit etwa 20 Tropfen in der Minute.

Versuchsanordnung.

A. Methode zur quantitativen Bestimmung des Glykogens in Organen.

In den folgenden Versuchen ist eine Mikromethode angewendet. Sie beruht auf von Pflüger angegebenen Eigenschaften des Glykogens. Eine gewisse Menge Organ wird mit 60prozentiger Kalilauge etwa 1 Stunde in siedendem Wasserbad erhitzt. So wird das Organ zerstört. Dagegen ist das darin befindliche Glykogen gegen beliebig langes Kochen mit Kalilauge in beliebiger Konzentration widerstandsfähig [41]). Die wässrige Glykogenlösung wird durch das doppelte Volumen Alkohol vollständig gefällt. Ein geringer Zusatz konzentrierter Kochsalzlösung beschleunigt die Ausfällung. Das Glykogen setzt sich durch anschließendes Zentrifugieren in einem spitzen Zentrifugenrohr als kompakter Kuchen am Boden ab. Wiederholtes Lösen des Niederschlages und Ausfällen reinigt das Glykogen. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure wandelt es sich zunächst in Dextrine, dann in Maltose, schließlich in Glykose um. Am vollständigsten erfolgt die Umwandlung in Glykose bei dreistündigem Erhitzen mit 2,2prozentiger Salzsäure in siedendem Wasserbad. Es werden dann 97 Prozent Glykogen in Glykose umgewandelt [43]). Da beim Invertieren des Glykogens mit Salzsäure nur 97 Prozent der theoretisch berechneten Menge Traubenzucker erhalten werden, berechnet man durch Multiplikation der gefundenen Menge Traubenzucker mit 0,927 die Menge des Glykogens [44]). Der Traubenzucker wird nach Hagedorn-Jensen bestimmt.

Die nachstehend wiedergegebenen Glykogenbestimmungen wurden nach einer Modifikation der Simonovits'schen Methode ausgeführt. Eine gewisse Menge Wasser und Säure wurde zur Kontrolle gleichfalls erhitzt und nach derselben Methode behandelt. Die durch Titration ermittelten Werte wurden von den Glykosewerten abgezogen.

Für jede Glykogenbestimmung wurden dreifache Bestimmungen an 3 sehr schnell exakt abgewogenen und sofort verarbeiteten Leberstückchen vorgenommen, deren Gewicht möglichst nahe an 100 mg lag. In den Tabellen ist der auf genau 100 mg Organ umgerechnete Mittelwert angegeben.

B. Narkose.

Eine wichtige Frage für die Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber ist die der Narkose. Äthernarkose ist für Kohlehydratstoffwechseluntersuchungen ungeeignet, da sie den Blutzucker stark erhöht [46]) und sich nur schwer über Stunden ausdehnen läßt. Die ersten eigenen Versuche wurden mit Kaninchen in Urethan-Narkose ausgeführt, ergaben aber z. T. kein klares Bild über die Wirkung des Adrenalins, da der Blutzucker sehr

stark anstieg (übereinstimmend mit den Beobachtungen von Conybeare u. a.) [47]). Deswegen wurden die weiteren Versuchstiere mit Amytal, durch die Schlundsonde gegeben, betäubt. Die Ansichten über die Wirkungen des Amytals sind sehr verschieden. Hines, Leese, Barer stellten Untersuchungen über die „Glykogenbildung bei Amytal-Narkose“ [48]) an. Bei acht Hunden wurden vergleichende Glykogenbestimmungen vor und nach Injektion von 3 g Glykose pro Kilogramm und Stunde ohne Narkose und in Amytal-Narkose angestellt. Eine Stunde nach der letzten Zuckerinjektion wurden Muskel- und Leberstückchen entnommen. In den Muskeln stieg der Glykogengehalt mit und ohne Narkose etwa gleich stark an. Dagegen nahm bei den Amytaltieren der Gehalt an Leberglykogen stark zu. Er betrug bei nicht narkotisierten Tieren im Mittel 2,05 Prozent, bei Amytaltieren 4,45 Prozent. Dagegen ist Evans [9]) der Ansicht, daß das Amytal einen starken Schwund des Leberglykogens verursacht. Auch Cori and Cori [50]) sind der Meinung, daß Amytal ausschwemmend auf das Leberglykogen wirkt. Sie verwenden es aber trotzdem zu Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel. Nach Mulinos [51]) erfährt der Blutzucker durch Amytal keine Änderung. Derselben Ansicht sind Edkins, Noram and M. Murray [52]).

Diese widersprechenden Angaben des Schrifttums führten zu den eigenen Untersuchungen über die Wirkungen des Amytals auf das Leberglykogen. In der Annahme, daß das Leberglykogen die einzige Quelle des Blutzuckers sei [11]), kann man die Erhöhung des Blutzuckerspiegels als Maß der Glykogenausschwemmung ansehen.

Amytal (Iso-amyläthylbarbitursäure) ist schwer löslich in Wasser (Dosis letalis minimalis 100 mg/kg [54]). Nach den Angaben von Liab und Mulinos wurde durch die Anwendung des Natriumsalzes, d. h. durch Neutralisation der Säure mit 15prozentiger Natronlauge die für die Narkose notwendige Konzentration hergestellt [55]).

Amytal			Urethan (1,5 g/Tier)		
Dosis	Blutzucker		Blutzucker		
	vor d. Nark.	nach 2 Std.	vor d. Nark.	nach 1 Std	nach 2 Std.
80 mg/kg	102 mg %	102 mg %	126 mg %	158 mg %	
90 „	124 „	110 „	118 „	166 „	
100 „	110 „	114 „	130 „	136 „	
100 „	126 „	120 „	98 „	130 „	
			100 „		130 mg %
			100 „		130 „

Aus dieser Tabelle der eigenen Versuche ist ersichtlich, daß bei den mit Amytal narkotisier-

ten Tieren der Blutzucker fast konstant bleibt; hingegen nimmt durch die Urethannerkose der Blutzucker deutlich zu. Conybeare[47]) fand bei Kaninchen — bei Hungertieren und nach Fütterung — nach tiefer, 24stündiger Urethannarkose ein Ansteigen des Blutzuckers bis 456 mg Prozent.

C. Operationsmethode.

Prinzip: vor und nach einer intrav. Dauertropfinfusion wird ein Stück Leber entnommen und der Glykogengehalt bestimmt.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet. Bei den ersten Versuchen hungerten die Tiere eine Nacht, bei den letzten wurde ihnen das Futter bis morgens belassen. Vor der Amytalnarkose (120 mg/kg, mit 15prozentiger Natronlauge neutralisiert) wurde Blut zur Blutzuckerbestimmung aus einer Ohrvene entnommen. Nach der mit Schlundsonde gegebenen Narkose wurden die Tiere in Rückenlage auf Kaninchenoperationsbrettern festgeschnallt und dann wurde unter aseptischen Kautelen die Laparotomie ausgeführt. Es genügte ein etwa drei Zentimeter langer Schnitt in der oberen medianen Bauchgegend. Das Hervorholen eines Leberlappens, Abschnüren eines kleinen Teiles mit einem schmalen Band und das exakte Abwiegen von drei Stückchen Leber von etwa 0,1 g dauerte nur etwa 10 Minuten. Weiterverarbeitung nach Glykogenbestimmungsmethode. (Rasches Arbeiten ist bei Glykogenbestimmung wegen der Gefahr der Glykogenolyse nach Gruber und Barrenscheen[56]) unerläßlich.) Anschließend wurde eine Schenkelvene freipräpariert und eine intrav. Dauertropfinfusion angelegt. Als Infusionsflüssigkeiten wurden physiologische Kochsalz- und Kochsalztraubenzuckerlösungen mit und ohne Zusatz von Suprarenin oder Sympatol verwendet. Um Zersetzung des Adrenalins durch Licht zu verhindern, wurden die die Infusionsflüssigkeit enthaltenden Mensuren verdunkelt. Menge der eingeflossenen Flüssigkeit, Dauer der Infusion und Verdünnung des Zusatzmittels wurden genau beobachtet (s. Tabelle). War die gewünschte Menge Flüssigkeit in einer gewissen Zeit infundiert, so wurden die nach der ersten Leberentnahme sofort provisorisch verschlossenen Bauchdecken wieder eröffnet und ein zweites Stück Leber abgeschnürt und wie schon angegeben verarbeitet. Anschließend Blutzuckerbestimmung. (Nähere Angaben sind aus den Tabellen ersichtlich.) Die Tiere vertrugen den Eingriff gut. Es kann kein Zweifel bestehen, daß diese Art des Vorgehens die Gewinnung der Leber und die Untersuchung des Materials am schonendsten und unter den besten physiologischen Bedingungen gestattet. Dies bestätigen auch die Kontrollversuche. Andere Methoden (Bauchfenster, Leberlappenvorlagerung) bringen die Leber unter völlig unkontrollierbare Bedingungen.

Versuche.

Die in den Tabellen angegebenen Glykogenwerte sind Mittelwerte aus 3 nach der oben beschriebenen Methode entnommenen Leberstückchen. Die durchweg kräftigen Tiere hatten ein Gewicht von etwa 3 kg. Als Narkotikum wurde (mit Ausnahme des ersten Versuches in Tabelle I) 120 mg Amytal/kg durch die Schlundsonde gegeben. Die zur intravenösen Tropfinfusion verwendeten Flüssigkeiten waren 0,9prozentige Kochsalz- und 5prozentige Traubenzuckerlösung. Die Mischung bestand aus gleichen Teilen.

Tabelle 1

Intravenöse Tropfinfusion			Zusatz	Leberglykogen in %		Blutzucker in mg-%	
Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit	g/ccm	vorher	nachher	vorher	nachher
Na Cl	210	2^{30}	—	3,72	0,77		>385
Na Cl	255	3^{00}	—	2,07	2,35	150	186
Na Cl + Traubenzucker	200	3^{05}	—	5,23	5,14	120	376
Na Cl + Traubenzucker	200	3^{20}	—	0,14	2,85	90	136

In Versuch 1 der obigen Tabelle wurde das Tier mit 1,5 g Urethan, durch die Schlundsonde gegeben, narkotisiert. Unter starker Abnahme des anfänglich reichen Glykogengehaltes der Leber stieg der Blutzucker bei Infusion reiner Kochsalzlösung derart stark an, daß er über die Werte der Hagedorn-Jensen-Tabelle hinausging. Urethan ist demnach, wie schon ausgeführt wurde, für die beabsichtigten Versuche ungeeignet. Dagegen zeigen die folgenden in Amytalnarkose angestellten Versuche, daß die äußeren Versuchsbedingungen — Narkose, Aufschnallen der Tiere, Operation und die Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen als Dauertropfinfusion (Versuch 2) — die Leber nicht schädigen und so die Wirkung des Suprarenins und des Sympatols auf ihren Glykogengehalt erkennen lassen. Im Versuch 3 war durch Traubenzucker-Kochsalzlösung keine Zunahme des Glykogens zu erreichen, wohl deswegen, weil die Glykogenspeicher der Leber gefüllt waren. Der Blutzucker stieg sehr stark an und im Urin wurde reichlich Zucker ausgeschieden. Versuch 4 bestätigt die vielfach angestellten Untersuchungen [17]) [18]), daß durch intravenöse Zufuhr von Dextrose bei gesunder Leber Glykogenansatz erzielt werden kann. Der anfänglich außerordentlich geringe Glykogen-

gehalt von 0,14 Prozent stieg bei Infusion von 200 ccm Traubenzucker-Kochsalzlösung innerhalb von 3,20 Stunden auf 2,85 Prozent an. Das bedeutet bei einem Lebergewicht von 100 g und einer zugeführten Traubenzuckermenge von 5 g einen Glykogenansatz von 2,71 g.

Tabelle 2

Intravenöse Tropfinfusion			Zusatz g/ccm	Leberglykogen in %		Blutzucker in mg-%	
Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit	Suprarenin	vorher	nachher	vorher	nachher
Na Cl	330	3^{25}	0,001 : 175	2,16	0,14	148	306
Na Cl	195	3^{45}	0,001 : 190	0,96	0,05	136	270
Na Cl + Traubenzucker	200	3^{10}	0,001 : 200	1,28	0,58	100	444
Na Cl + Traubenzucker	200	4^{50}	0,001 : 200	1,32	0,83		
Na Cl + Traubenzucker	230	1^{55}	0,0005 : 200	4,04	1,99	124	458

Bei Zusatz von Suprarenin zu reiner Kochsalzinfusion trat in Versuch 1 und 2 der Tabelle 2 unter starkem Ansteigen des Blutzuckers und Ausscheidung des Zuckers im Urin sowohl bei mittlerem wie auch bei niedrigem Glykogengehalt der Leber fast völliger Glykogenschwund ein. Es erfolgte also nicht, wie man nach den erwähnten Cori'schen Injektionsversuchen [10]) [11]) annehmen könnte, nach einem anfänglichen Glykogenabbau (bei langer Infusionsdauer von 3,45 Stunden) eine Glykogensynthese aus Milchsäure. Auch durch eine Traubenzucker-Kochsalzinfusion ließ sich bei Suprareninzusatz in Versuch 3 bis 5 die Glykogenolyse nicht aufhalten. Jedoch wurde die Leber in der Versuchszeit nicht völlig glykogenfrei, sondern zeigte am Ende der Infusion etwa die Hälfte des anfänglichen Glykogengehaltes. In Versuch 5 wurde ein relativ hoher Glykogengehalt von 4,04 Prozent durch geringen Adrenalinzusatz von 0,0005 g : 200 ccm in nur 1,55 Stunden auf 1,99 Prozent herabgesetzt.

Die in den Versuchen verabreichte Adrenalinmenge war nicht sehr groß. Maßgebend für die Adrenalinwirkung ist die pro Minute und Kilogramm infundierte Dosis. Der Schwellenwert für die Blutdruckwirkung, bei dem erst die geringste Steigerung zu erkennen ist, liegt beim Kaninchen bei 0,0005 mg Adrenalin pro Körperkilogramm und Minute; 0,001 mg Adrenalin/kg/min erhöht beim Kaninchen den Blutdruck um 10 mm Hg.

In Versuch 3 berechnet sich bei dem etwa 3 kg schweren Kaninchen eine eingeflossene Adrenalinmenge von ungefähr 0,0017

mg/kg/min. Trotz dieser geringen Adrenalinkonzentration nahm das Leberglykogen bei gleichzeitiger Traubenzuckerzufuhr während der 3,10 Stunden dauernden Infusion von 1,28 Prozent auf 0,58 Prozent ab. Bei Versuch 4 wurde das Glykogen bei einer Adrenalinmenge von 0,0012 mg/kg/min und gleichzeitiger kontinuierlicher Traubenzuckerzufuhr von 5 g von 1,32 Prozent auf 0,83 Prozent herabgesetzt.

In den folgenden Versuchen wurde, den Angaben des Schrifttums entsprechend, vom Sympatol eine 100—200fach höhere Dosis als vom Suprarenin den Infusionsflüssigkeiten zugesetzt.

Tabelle 3

Intravenöse Tropfinfusionen			Zusatz g/ccm	Leberglykogen in %	
Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit	Sympatol	vorher	nachher
Na Cl	230	3^{55}	0,100:190	0,80	0,17
Na Cl	200	3^{35}	0,100:200	1,50	0,34
Na Cl	205	3^{45}	0,200:200	4,24	2,96

Die Tabelle 3 zeigt, daß das zu den sympathikotropen Stoffen gehörende Sympatol auf die Leber dieselbe Wirkung hat wie das Suprarenin. Als Zusatz zu Kochsalzlösung bewirkte es schon — in Versuch 1 und 2 — in viel schwächeren Konzentrationen, als sie therapeutisch Anwendung finden, eine Glykogenverarmung der Leber. Bei Konzentrationen, wie sie Rühl für den Menschen vorschlägt, nahm das Glykogen bedeutend ab (Versuch 3).

Tabelle 4

Intravenöse Tropfinfusion			Zusatz g/ccm	Leberglykogen in %		Blutzucker in mg-%	
Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit	Sympatol	vorher	nachher	vorher	nachher
Na Cl + Traubenzucker	200	3^{00}	0,100:200	8,36	8,16	130	210
Na Cl + Traubenzucker	200	1^{45}	0,100:200	3,26	1,53	148	384
Na Cl + Traubenzucker	200	4^{25}	0,200:200	0,31	0,03		
Na Cl + Traubenzucker	200	3^{00}	0,200:200	0,70	0,31		
Na Cl + Traubenzucker	205	3^{10}	0,300:200	0,66	0,28	84	156
Na Cl + Traubenzucker	225	3^{15}	0,485:200	4,13	1,14	84	128

Ebenso wie bei der Traubenzucker-Kochsalzinfusion mit Suprarenin ließ sich in Tabelle 4 bei Sympatolzusatz in verschiedener Konzentration und bei verschiedener Infusionsdauer ein deutlicher Glykogenabbau feststellen, obwohl in jedem Versuch insgesamt etwa 5 g Traubenzucker zugeführt wurden. In Versuch 1 hat allerdings die besonders stark glykogenhaltige Leber ihr Glykogen festgehalten. Mit derart glykogenreichen Lebern ist jedoch in der Praxis bei Patienten, bei denen eine intravenöse Dauertropfinfusion in Betracht kommt, nicht zu rechnen.

Tabelle 5

	Intravenöse Tropfinfusion			Zusatz g/ccm	Leberglykogen in %	
	Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit	Sympatol	vorher	nacher
Tier 1	Na Cl + Traubenzucker	215	2^{20}	0,200 : 200	2,51	1,18
	Na Cl + Traubenzucker	220	2^{15}	ohne Sympatol		1,53
Tier 2	Na Cl + Traubenzucker	200	2^{05}	0,200 : 200	2,40	1,36
	Na Cl + Traubenzucker	200	2^{30}	ohne Sympatol		1,95

In den Versuchen der Tabelle 5 wurde zuerst NaCl-Traubenzuckerlösung mit Sympatol infundiert, der Leberglykogengehalt nach 2,20 bezw. 2,05 Stunden bestimmt, in unmittelbarem Anschluß an die Entnahme der Leberstückchen die NaCl-Traubenzuckerinfusion ohne Sympatol bei demselben Tier weitergeführt und nach weiteren 2,15 bezw. 2,30 Stunden das Glykogen wieder bestimmt. Beide Versuche zeigten eine Abnahme des Leberglykogens nach NaCl-Traubenzuckerinfusion mit Sympatolzusatz und am Schluß der reinen NaCl-Traubenzuckergabe einen Wiederanstieg des Glykogengehaltes, der sich beachtlicherweise dem Ausgangswerte näherte. Die Leber hatte also durch die Sympatolgaben ihr Glykogenspeicherungsvermögen nicht verloren.

Zusammenfassend läßt sich aus den angegebenen Versuchen folgendes Ergebnis feststellen:

Die Infusion 0,9prozentiger Kochsalzlösung hat keinen Einfluß auf das Leberglykogen. Durch Infusion eines Gemisches von 0,9-prozentiger Kochsalz- und 5prozentiger Traubenzuckerlösung zu gleichen Teilen läßt sich Glykogenansatz in der Leber erzielen.

Bei Zusatz von Suprarenin und Sympatol in therapeutischen Dosen führt das Infusionsgemisch von Kochsalz-Traubenzucker-

lösung nicht zu Glykogenspeicherung, kann nicht einmal den durch Adrenalin und Sympatol bewirkten Glykogenschwund aufhalten.

Die gesunde Leber hat die Fähigkeit, nach Fernbleiben der Zusatzmittel innerhalb kurzer Zeit wieder Glykogen aufzubauen.

Klinische Anwendung.

Auf die Bedeutung des Zusatzes von Suprarenin oder Sympatol als tonisierende Mittel zu intravenösen Dauertropfinfusionen ist schon hingewiesen. Aus den eigenen Versuchen geht aber deutlich hervor, daß Suprarenin und Sympatol in therapeutischen Dosen als Zusatz zu Infusionsflüssigkeiten das Leberglykogen stark herabsetzen, ja bis zum Schwinden bringen und somit die Leberfunktion stören. Die Funktionstüchtigkeit der Leber ist jedoch von großer Bedeutung, Rost's Ansicht, daß es nicht unwahrscheinlich ist, daß manch ein Fall von „Versagen" des ganzen Organismus, den man bisher unter die Herztodesfälle rechnete, besser als Lebertodesfall aufzufassen sei, verdient allergrößte Beachtung.

Eine glykogenarme Leber besorgt aber nicht nur die Entgiftung und Ausscheidung schlecht, sondern entzieht außerdem dem Herzen die Hauptquelle seiner Kraft. Die Leber muß also vor Glykogenverarmung geschützt werden, auch um die Herzarbeit zu gewährleisten. Das Glykogen ist der Reserve-, die Glykose der unmittelbare Verbauchsstoff des Herzens. Diese Einsicht führte wohl dazu, Herzmittel wie das Strophantin zusammen mit Traubenzucker oder gar Traubenzucker allein zur Kräftigung des Herzens zu verabreichen, für die Glykogenbildung natürlich in längst nicht ausreichendem Maße.

Die Forderung lautet demnach: Kreislauftherapie ohne Leberschädigung!

Besondere Bedeutung gewinnt sie bei der Ileusbehandlung mit intravenöser Dauertropfinfusion. Man verwendet dabei als Infusionsflüssigkeit gerne reine physiologische Kochsalzlösung ohne Traubenzucker, weil beim Ileus durch das manchmal langandauernde Erbrechen der Salzhunger der Gewebe sehr groß ist und setzt als Herzmittel das besonders auf die Spannung der Bauchgefäße wirkende Adrenalin zu. Aber gerade beim Ileus ist die Leber durch Glykogenverarmung stark geschädigt. Man würde sie unter Umständen durch obige therapeutische Maßnahme glykogenfrei, d. h. funktionsuntüchtig machen und somit den Patienten gefährden.

Das Problem ist nicht so zu lösen, daß man die intravenöse Dauertropfinfusion mit Suprarenin- oder Sympatolzusatz als „lebergefährlich" nicht anwenden darf, daß man also nur auf die Funk-

tionstüchtigkeit der Leber achtet und bei kreislaufgeschwächten Patienten keine eigentliche Kreislauftherapie einleitet. Man müßte eine Lösung finden, bei der die Therapie auf Kreislauf und Leber gemeinsam gerichtet ist.

Vielleicht weisen die in Tabelle 5 wiedergegebenen Versuche einen Weg. In relativ kurzer Zeit stieg der durch Traubenzucker-Kochsalz-Infusion mit Sympatolzusatz herabgesetzte Glykogengehalt der Leber wieder an, wenn reine Traubenzucker-Kochsalzlösung ohne Sympatol zugeführt wurde. Allerdings handelt es sich hier um nicht geschädigte Leber. Der Kliniker müßte also bei der postoperativen Kreislauftherapie dem Patienten diese beiden Infusionsflüssigkeiten im Wechsel infundieren und so die Gefahr der Glykogenverarmung der Leber vermeiden.

Praktisch läßt sich das wechselnde Einführen der beiden Flüssigkeiten in dieselbe Vene ohne Gefahr der Blasenbildung oder Stockung des Infusionsstromes leicht handhaben, indem man zwei Irrigatoren benutzt, die durch ein y-förmiges Rohr miteinander verbunden sind, in dessen Mitte sich ein Dreiwegehahn befindet.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob durch Zusatz anderer Mittel zu den Infusionsflüssigkeiten, etwa des Insulins, die gloykogenausschwemmende Wirkung des Suprarenins und des Sympatols aufgehoben werden kann. Es ist jedoch hierbei nötig, durch eingehende Untersuchungen die therapeutische Breite und die Dosierung genau festzulegen und nicht ohne weiteres eine geeignet scheinende Menge des Insulins zuzusetzen. Man würde sonst genau so unbedacht vorgehen, wie man es beim Suprarenin und Sympatol getan hat. Das bisherige Schrifttum über Insulin, so außerordentlich umfangreich es auch ist, gibt über die hier aufgeworfene Frage keinen genügenden Aufschluß.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Doz. Dr. Baumann für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei den Versuchen, sowie Herrn Prof. Dr. Klapp für die Übernahme des Korreferates meinen Dank auszusprechen.

Schriftenverzeichnis.

1. K. Grube: Journal of Physiol. 29, 103, 276.
2. Barrenscheen: Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Bioch. Zeitschr. 58, 277.
3. Katoh, Massakazu, Mitsutaka: Die Wirkung des Ephedrins und die Beeinflussung der Adrenalinwirkung auf die Glykoseproduktion der perfundierten Leber. Pharmakol. Dep., Univ. Osaka. Fol. pharmakol. jap. 14, H2. (R. B. 70, 1933, S. 602).
4. M. Friedemann: 20 Jahre intravenöse Dauertropfinfusion. Arch. f. klin. Chr. 178, 1934
5. W. Kretschmer: Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus Arch. f. exp. Pathol. 57.
6. C. Henschen: Die Bedeutung der Leber in der Chirurgie. Arch. f. klin. Chir. 173, 1932.

6a) Baumann: Med. Welt 1933 Nr. 19/20.

7. Mathioli: Verhalten des Leberglykogens bei Darmverschlüssen. I. Instit. d. Pat. Med., Univ. Napoli 19, 1933.
8. L. R., S. 319.
9. Evans, Lovatt, Tsai, Joung: Bedingungen, die das Leberglykogen bei Versuchstieren beeinflussen. Journal of Physiol. 71, 1931, XXV bis XXVIIII (R. B. 62, S. 316).
10. Cori and Cori: J. of b. Ch. 79, 309—319. (R. B. 48, S. 453).
11. Cori and Cori: J. of b. Ch. 86, 375 (R B. 55, S. 493).
12. Nitzescu: Über die unterschiedliche Wirkung des Adrenalius auf das Leberglykogen und der Muskulatur. C. r. Soc. Biol. Paris 108, 1931. (R. B. 65, 1932, S. 397).
13. Bodo, Benaglia u. Friedmann: Beziehung von Adrenalin zu Muskel- u. Leberglykogen. Amerc. Journal of Physiol. 105, 8—9 (1932). (R B. 75, 1934, S. 645).
14. Pi Suner Bayo: Die Glykogensynthese aus Mischsäure in der Leber in vitro. Bioch. Z. 242, 306—315, 1931. (R. B. 66, 1932, S. 420.)

14a) Forsgren: Kli. Wo. 1929.

15. Pribram: Die hepatischen Residualbeschwerden nach Gallenoperationen. Med. Wochenschrift 1929 Nr. 42/43 S. 1802.
16. Ikushima: Die Bedeutung des Leberglykogens für die Leberfunktion. Iap. J. Gastroenterol. 3, 250—252. (R. B. 66, 1932, S. 60—61.)
17. Ikushima: Über den Zusammenhang zwischen dem Leberglykogen und der Leberfunktion. Jap. J. Gastroenterol. 6. Nr. 1. (R. B. 82, 1935, S. 602.)
18. Ishimori: Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens. Bioch. Z. 48, 1913, S. 332.
19. Hayashi, Toshio: Exp. Untersuchungen über die Beziehung zwischen der Leberfunktion und dem Gehalt der Leber an Glykogen, Fett und Stickstoff. Jap. I. Gastroenterol. 4, 287—297. (R. B. 72, 1933, S, 78.)
20. Gaßmann: Über die Beziehung von Leberfunktionen zueinander, zugleich ein Beitrag zur Rolle des Glykogens in der Leberphysiologie. Z. exp. Med. 88, (R. B. 75, 1934, S. 270).
21. Fr. Bernhard: Der Einfluß des Choledochusverschlusses auf das Leberglykogen und seine Bedeutung für die Entstehung und Behandlung bei dem

Vorliegen einer Gallenstauung. Kl. Wo. 1931 II, 1761—1764. (R. B. 64, 1932, S. 491).
22. Varellas u. a.: Experimenteller Obstruktionsikterus. Veränderung im Gehalt der Leber an Glykogen, Fett- u. reduzierendem Glutathion nach Unterbindung des Ductus choledochus oder eines Ductus hepaticus. Zeitschrift exp. Med. 72, 1930, 457—471. (R. B. 59, 1931, S. 248.)
23. Herxheimer: Grundriß der pathol. Anatomie 1932. S. 70.
24. Luchsinger: Inaug. Diss.. Zürich 1875.
25. Wittich: Zeitbl. f. d. med. Wiss. 8, 1875, 113.
26. Seegen u. Kratschmer: Pflügers Archiv 22, 1880, 214.
27. Grube: Pflügers Archiv 139, 1911, 428.
28. Macleod a. Pearce: Americ. J. of. Physiol. 27, 341.
29. C. F. Cori: Journal of Pharm. 25. 1.
30. W. Scheiff: Untersuchungen über die chem. Zusammensetzung verschiedener Leberlappen. Pflügers Archiv 226, 481.
31. Klotz u. Straaten: Kli. Wo. 1932, S. 550.
32. Lit. d. I. G. Farbenindstrie „Suprarenin".
33. L. R. S. 589.
34. P. Trendelenburg: Adrenalin u. adrenalinverwandte Sust. Handbuch der exp. Pharmakologie 2. Band, 2. Hälfte, S. 1130.
35. Lagus u. Kunas: Skandin. Archiv für Physiol. 36, 1917, 305.
36. Lasch: Über die Pharmakologie des Symatol, einer neuen adrenalinähnlichen Subst. Arch. f. exp. Pathol. 124, 1927, 231.
37. Lit. d. C. H Boehringer Sohn A.-G. „Sympatol".
38. Ehrismann u. Maloff: Über zwei Gifte der Adrenalingruppe Arch. f. exp. Pathol. 136, 1928, 172.
39. Trendelenburg: Über die Kreislaufwirkung des Sympatol. D. med. Wochenschr. 1930, 1987
40. Hohrein u. Keller: Über die Wirkung des Adrenalins und adrenalinverwandter Körper auf den Kreislauf. (Aus der Med. Univ.-Klinik Leipzig.)
41. Pflügers Arch. d. ges. Physiologie: 129, 1909, S. 362. (H. S. Th. S. 131.)
42. H. S. Th. S. 130
43. Pflügers Arch. d. ges. Physiologie: 13, 1908, S. 305. (H. S. Th., S. 131.)
44. L. R. S. 318.
45. Simonovits: Mikromethode zur Bestimmung des Glykogens in Organen. Bioch. Z. 265, 1933.
46. R. B. 47, S. 175
47. Conybeare E. T., H. B. A. R. Densham, M. Maizels and M. S. Pembrey: Beobachtungen über Gasaustausch, Temperatur und Blutzucker bei narkotisierten Tieren. Journal of Physiol. 64, Nr. 2, 1927, S. 19—20. (R. B. 44, S. 405.)
48. Hines, Leese, Barer: Glykogenbildung bei Amytalnarkose. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 736—737 (1928). (R. B. 48, S. 65.)
49. Friedmann: Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 8, 1906, 95.
50. Cori and Cori: Der Einfluß von Insulin und Adrenalin auf die Glykogenbildung in der Leber. J. of b. Ch. 85, 275—280,1929. (R. B. 55, 1930, S. 202.)
51. Mulinos: Amytal als ein Laboratoriumsnarkotikum für Katzen. Journal of Pharmacol. 34, 425—435, 1928. (R. B. 49, 1929, S. 835.)
52. Edkins, Noram and M. Murray: Die Wirkung des Alkohols auf die Resorption aus dem Verdauungskanal. Journ. of Physiol. 66, 1928, 102—108. (R. B. 48, S. 663.)

53. Coggeshall, Howard, Gree: Der Einfluß von getrockneter Schilddrüse, Thyroxin u. anorg. Jod auf die Glykogenspeicherung der Leber von Albinoratten unter Kontrollbedingungen. Americ. Journ. of Physiol. 105, 103—109, 1933. (R. B. 76, 1934, S. 69.)
54. Eddy: Untersuchungen über Hyponotica der Barbitursäurereihe. Journ. of pharmacol. a. exp. Therap. 33, 1928, S. 43—68. (R. B. 46, S. 505.)
55. Liab, Mulinos: Weitere Beobachtungen über Natriumamytal als Laboratoriumsnarkotikum. Proc. Sec. exp. Biol. a. Med. 26, 709—711, 1929. (R. B. 52, S. 176.)
56. P. Trendelenburg: Die Hormone. S. 264, 279, 300, 304.
57. F. Weinberg: Kli. Wo. 1925, 4 S. 967.
58. Cori and Cori: Die Wirkung einer gleichmäßigen intrav. Injektion von Adrenalin auf den Blutzucker der Ratte. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 560—561, 1930. (R. B. 56, 615.)

Abkürzungen.

R. B.: Berichte über die gesamte Physiologie. Herausgegeben von Prof. Dr. P. Rona-Berlin.
L. R.: Landois-Rosemann. Lehrbuch der Physiologie des Menschen 1932.
H. S. Th.: Hoppe-Seyler-Thierfelder. Physiologisch und pathologisch chemische Analyse 1924.

Lebenslauf.

Als Sohn des Pfarrers Emil Buscher und seiner Gemahlin Martha, geb. Lipken, wurde ich am 8. September 1912 in Hamborn geboren. In Geisweid, dem jetzigen Wohnort meiner Eltern, ging ich zur Volksschule, besuchte anschließend die Oberrealschule zu Weidenau/Sieg, wo ich am 13. März 1931 die Reifeprüfung bestand. In der Absicht, Medizin zu studieren, bezog ich die Universität Bonn und erledigte dort die Ergänzungsprüfung im Lateinischen. Nach zwei Semestern siedelte ich nach Freiburg i. Br. über und unterzog mich nach fünfsemestrigem Medizinstudium der ärztlichen Vorprüfung, die ich am 25. Iuli 1933 bestand. Im Sommersemester 1934 nahm ich an dem Ostsemester der Deutschen Studentenschaft in Königsberg i. Pr. teil und ließ mich im Wintersemester 1934/35 in Marburg a. d. Lahn immatrikulieren, um mich auf das ärztliche Staatsexamen vorzubereiten.

Meine Hochschullehrer waren

in Bonn: Fitting, Janker, Konen, Pfeiffer, Reichensperger, Sobotta, Stöhr;

in Freiburg i. Br.: Aschoff, Baumann, Hauptstein, Hoffmann, Jenke, Kapfhammer, Kast, Mie, v. Möllendorff, Nagel, Staudinger;

in Königsberg i. Pr.: Aßmann, Bürgers, Laubmann, Läwen, Kaiserling, Stölzner, Zipf;

in Marburg: Baumann, Baur, Boeminghaus, Grüter, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.